

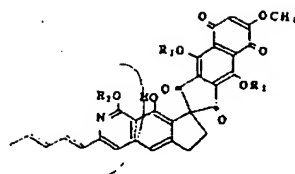
PUBLICATION NUMBER : 61044868  
 PUBLICATION DATE : 04-03-86  
 APPLICATION DATE : 09-08-84  
 APPLICATION NUMBER : 59166683

APPLICANT : SS PHARMACEUT CO LTD;

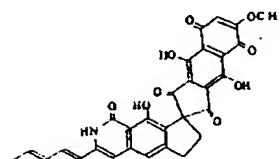
INVENTOR : NAKAJIMA TOSHIKI;

INT.CL. : C07D221/20 // A61K 31/435 A61K 31/435

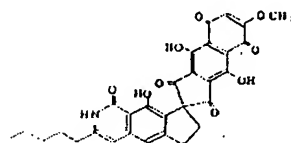
TITLE : NOVEL FREDERICAMYCIN A DERIVATIVE



I



II



III

ABSTRACT : NEW MATERIAL: A fredericamycin A derivative shown by the formula I ( $R_1$  is H, ethoxycarbonyl, or acyl;  $R_2$  is lower alkyl; dotted line shows that corresponding bond may exist or may not).

EXAMPLE: A methyl derivative of fredericamycin A-diethylcarbonate.

USE: An antibacterial agent, or a carcinostatic. Having improved antibacterial and activity, and higher stability than fredericamycin A.

PREPARATION: For example, fredericamycin A shown by the formula II or tetrahydrofredericamycin A shown by the formula III, a side chain reduced product of the compound shown by the formula II is reacted with ethyl chloroformate as a carbonating reagent to give a fredericamycin A-diethylcarbonate derivative, which is alkylated to give a compound shown by the formula I where  $R_1$  is ethoxycarbonyl or acyl.

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (J.P.)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-44868

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 221/20  
// A 61 K 31/435

識別記号 庁内整理番号  
ADU 8413-4C  
ADZ

⑭ 公開 昭和61年(1986)3月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 新規なフレデリカマイシンA誘導体

⑯ 特 願 昭59-166683

⑰ 出 願 昭59(1984)8月9日

⑱ 発 明 者	長 谷 川 博 司	八千代市八千代台西3-1-8 東光荘
⑱ 発 明 者	横 井 好 一	柏市柏7-3-3 コーポ金子203号
⑱ 発 明 者	成 田 雅	千葉市千草台2-2-30-103
⑱ 発 明 者	浅 岡 健 光	成田市加良部1-17-1-306
⑱ 発 明 者	茎 田 憲 一	柏市松葉町1-19-14-403
⑱ 発 明 者	石 関 誠 司	八千代市米本1359 米本団地3-19-201
⑱ 発 明 者	中 島 利 章	千葉県印旛郡酒々井町東酒々井4-4-72
⑲ 出 願 人	エスエス製薬株式会社	東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
⑳ 代 理 人	弁理士 有賀 三幸	外2名

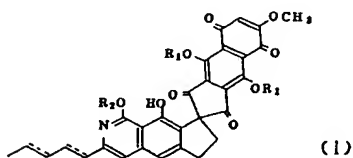
明 細 部

1. 発明の名称

新規なフレデリカマイシンA誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(1)

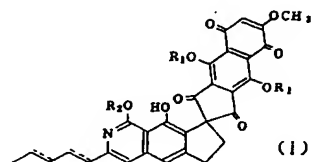


(式中、 $R_1$ は水素原子、エトキシカルボニル基又はアシル基を、 $R_2$ は低級アルキル基を示し、点線は対応する結合が存在しても存在しなくてもよいことを示す)  
で表わされるフレデリカマイシンA誘導体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規なフレデリカマイシンA誘導体、更に詳細には次の一般式(1)

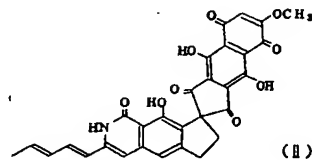


(式中、 $R_1$ は水素原子、エトキシカルボニル基又はアシル基を、 $R_2$ は低級アルキル基を示し、点線は対応する結合が存在しても存在しなくてもよいことを示す)

で表わされるフレデリカマイシンA誘導体に関する。

〔従来の技術〕

従来、ストレプトミセス グリセウス  
(*Streptomyces griseus*) FCRC - 48 の培  
養物から次式(Ⅰ)



で表わされる抗腫瘍抗生物質、フレデリカマイ  
シシン A ( Fredericamycin A ( NSC - 305263 ))  
が単離されることが知られている [ J. Antibiotics  
34 巻, 1389~1401 頁 (1981) 及び同  
34 巻, 1402~1407 頁 (1981) ]。  
〔発明が解決しようとする問題点〕  
しかしながら、このフレデリカマイシシン A

特開昭61- 44868 (2)

は抗菌作用が弱く、また不安定であるという  
難点があつた。

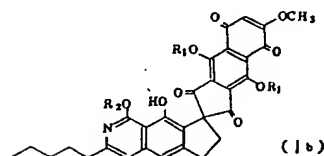
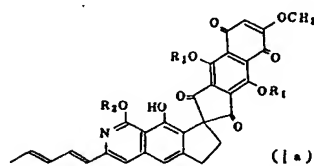
〔問題点を解決するための手段〕

そこで、本発明者はフレデリカマイシシン A  
の斯かる欠点を克服せんと、種々の誘導体を  
合成し、その薬理作用及び安定性を検討して  
いたところ、上記式(Ⅰ)で表わされるフレデ  
リカマイシシン A 誘導体が優れた抗菌作用及び  
抗腫瘍作用を有し、しかもフレデリカマイシ  
ン A に比較して極めて安定であることを見出  
し本発明を完成した。

従つて、本発明は抗菌剤及び制癌剤として  
有用なフレデリカマイシシン A 誘導体(Ⅰ)を提  
供するものである。

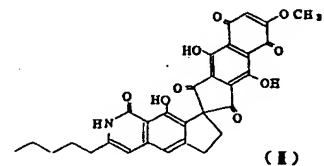
本発明のフレデリカマイシシン A 誘導体(Ⅰ)

は、更に次の二群の化合物(Ⅰa)及び(Ⅰb)に  
大別される。



式(Ⅰa)及び(Ⅰb)のうち、R<sub>1</sub>がエトキシカ  
ルボニル基又はアシル基で表わされる化合物

は、フレデリカマイシシン A (Ⅰ)又はその側鎖  
遊元体である次式(Ⅱ)



で表わされるテトラヒドロフレデリカマイ  
シシン A を、カルボネート試薬としてクロルギ  
酸エチルと反応させることによつて製造され  
るフレデリカマイシシン A - ジエチルカルボネ  
ート誘導体、又は通常のアシル化法によつて  
カルボン酸若しくはその反応性誘導体を反応  
させることによつて製造されるフレデリカマ  
イシシン A - ジアシル誘導体をアルキル化反応  
に付することによつて製造される。このアル

特開昭61- 44868(3)

キル化反応はヨウ化アルキル-酸化銀法を用い、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、55~80℃の温度で1~5時間行なうのが好ましい。

次に式(1a)及び(1b)のうち、 $R_1$ が水素原子で表わされる化合物は、対応する $R_1$ がエトキシカルボニル基で表わされる化合物のカルボネート保護基を除去することによつて製造される。反応条件はジオキサンなどの溶媒と、pH 3~4の緩衝液との混液を用いて、1~3日間加熱還流するのが最もよい。本加水分解反応において溶液のpHが8以上もしくは2以下の場合では複雑な分解反応が起り、目的物を得ることは出来ない。

また式(1b)の $R_1$ が水素原子で表わされる

化合物は、式(1a)の $R_1$ が水素原子で表わされる化合物を適当な還元剤で還元した後、部分酸化することによつても製造することが出来る。

#### [作用]

このようにして得られた本発明の代表的化合物について、その抗菌作用、抗腫瘍作用及び安定性を試験した結果は次のとおりである。なお、被検化合物としては後記実施例に記載の化合物を使用した。

#### (1) 抗菌作用

フレデリカマイシンA誘導体(I)及びフレデリカマイシンA(II)の各種微生物に対する最小発育阻止濃度(MIC)を第1表に示す。

試験菌培養条件：イノキュラムサイズ10<sup>6</sup>セ

ル/ml。バクテリアの場合は、ミューラー・ヒントン・アガー(Difco社製)で、37℃にて18~20時間培養し、酵母、カビの場合は、グルコース・ペプトン培地で28℃にて120時間培養した。

第1表

被検化合物	最小発育阻止濃度 MIC( $\mu$ g/ml)				
	化合物1	化合物3	化合物4	化合物5	フレデリカマイシンA
サツカロミセス・ルーキシー (Saccharomyces rouxii 6507)	25	12.5	50	1.56	>100
ピリキュラリア・オリイゼ (Piricularia oryzae IAM 5016)	0.78	0.78	0.39	0.78	>100

#### (2) 抗腫瘍作用

フレデリカマイシンA誘導体(I)のエールリツヒカルシノーマ(Ehrlich)に対する治療効果を下記方法により試験した。結果を第

2表に示す。なお表中の延命効果は無処理群の生存日数(C)に対する治療群の生存日数(T)の比を百分率を以つて表わした。

#### 実験方法：

5×10<sup>6</sup>個の腫瘍細胞をICRマウス(♀、日本クレア)の腹腔内に移植し、24時間後より被検化合物を1日1回計10回腹腔内に投与し、投与開始後45日間観察を続けた。

第2表

被検化合物	投与量( $\mu$ g/日)	抗腫瘍活性 T/C (%)
化合物1	4	125
	8	161以上
	16	244以上
化合物3	2	132
	4	231以上
	8	273以上
化合物4	4	196以上
	8	267以上
	16	308以上
化合物5	1	131
	2	166以上
	4	239以上

## (3) 安定性

フレデリカマイシンA誘導体(I)及びフレデリカマイシンA(II)の水溶液中での安定性を下記方法により試験した。結果を第3表に示す。

## 実験方法:

被検化合物及びフレデリカマイシンAをそれぞれジメチルスルホキシドに溶解し、生理食塩水を用いて希釈し、被検化合物の最終濃度を10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調整した。上記検液につき、高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)により、所定時間後の被検化合物の残存率を測定した。

## 以下示す

テトラヒドロフレデリカマイシンAの製造:

フレデリカマイシンA 0.50 gをテトラヒドロフラン30 mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.07 gを加え室温攪拌下接触還元を行なった。10時間反応後、析出した黄色の還元体をクロロホルム-メタノール混液に溶解し、パラジウム炭素を除去し、母液に少量のジメチルスルホキシドを加え3時間室温にて攪拌した。析出した赤色結晶を回収し、クロロホルム-メタノール混液より再結晶を行ない、テトラヒドロフレデリカマイシンA(II)の赤色結晶0.29 g(収率60%)を得た。

融点 300℃以上

第3表

被検化合物	残存率 %					
	0	3	6	24	48	72時間
化合物4	100	93.8	90.0	82.2	78.4	75.3
化合物5	100	95.6	91.7	85.5	81.9	78.1
フレデリカマイシンA	100	78.9	64.0	38.1	27.3	18.4

## 〔発明の効果〕

本発明化合物は、上記試験結果から明らかに、優れた抗菌、抗腫瘍活性を有し、しかもフレデリカマイシンAに比べ高い安定性を有する。

## 〔実施例〕

次に参考例及び実施例を挙げ、本発明を説明する。

## 参考例1

UV  $\lambda_{\text{ジオキサン max}}$  nm(e)

243(69,000), 285(18,500), 298  
(18,900), 322(9,500), 337(11,400),  
353(10,600), 507(10,600)

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{KBr cm}^{-1}$

1750, 1720, 1650, 1610

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ppm( $\text{CDCl}_3-\text{CF}_3\text{COOD}(10:1)$ )

6.96(s, 1H), 6.44(s, 1H), 6.32(s, 1H),  
3.96(s, 3H), 3.32(t, 2H), 2.55(t, 4H),  
1.8~1.1(m, 6H), 0.88(t, 3H)

$\text{Mass } M^+$  m/z 543

元素分析値(%)  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$  (分子量543.53)

として

C H N

実験値 66.11 4.65 2.57

理論値 66.29 4.63 2.58

#### 参考例 2

フレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの製造:

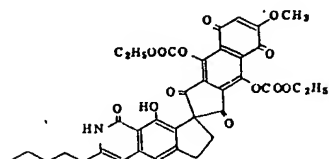
フレデリカマイシン A 1.08 g (2 mmol) をピリジン 40 ml に溶解し、0℃ 攪拌下、無水テトラヒドロフラン 6 ml に溶解したクロルギ酸エチル 2.16 g (20 mmol) を約 30 分間かけて滴下した。滴下終了後たんに反応液を、氷冷した 2 N 塩酸 400 ml に注加し、析出した沈殿を採取し、水洗し、乾燥した。この沈殿物を酢酸エチル-メタノール混液より再結晶して、フレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの黄褐色結晶 1.15 g (収率 83.9%) を得た。

6.17 (s, 1H), 6.2~5.6 (m, 3H), 4.40 (q, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 1.73 (d, 3H), 1.43 (t, 6H)  
Mass M<sup>+</sup> m/z 683

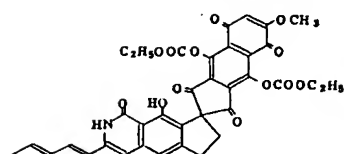
#### 参考例 3

テトラヒドロフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの製造:

テトラヒドロフレデリカマイシン A を用い、参考例 2 と同様にして 85.5% の収率でテトラヒドロフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートを得た。



特開昭 61-44868(5)



融点 260℃ (分解)

UV λ<sub>ジョキサン</sub> nm (ε)  
232(52000), 259(57900), 305 (18100), 319(22700), 333(24900), 359(30300), 375(34500), 395 (22700)

IR ν<sub>max</sub> KBr cm<sup>-1</sup>  
1780, 1725, 1695, 1660, 1625

<sup>1</sup>H-NMR δ ppm (CDCl<sub>3</sub>)  
12.13 (s, 1H), 9.44 (b.s., 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.30 (s, 1H),

融点 284~286℃ 炭根黄色結晶

UV λ<sub>ジョキサン</sub> nm (ε)  
234(67000), 337(15000), 351 (16100)

IR ν<sub>max</sub> KBr cm<sup>-1</sup>  
1775, 1725, 1695, 1660, 1625

<sup>1</sup>H-NMR δ ppm (CDCl<sub>3</sub>)  
12.15 (s, 1H), 9.72 (b.s., 1H), 6.82 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.41 (q, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.44 (t, 6H), 1.8~1.1 (m, 6H), 0.80 (t, 3H)

Mass M<sup>+</sup> m/z 687

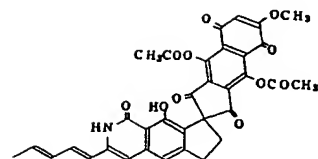
#### 参考例 4

フレデリカマイシン A - ジアセテートの製

特開昭61-44868(6)

造:

フレデリカマイシンA 0.54g (1.0 mmol)  
をピリジン 20 ml に溶解し、0℃で攪拌下、ピ  
リジン 5 ml に溶解した無水酢酸 1.02g  
(10 mmol) を約 30 分間かけて滴下し、  
0℃で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷した  
2N 塩酸 200 ml に注加し、酢酸エチルで抽  
出した。酢酸エチル層を希塩酸、水で順次洗  
淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。伊過  
後、伊液を減圧乾固し、残渣を酢酸エチル-  
酢酸混液より再結晶して、フレデリカマイシ  
ンA-ジアセテートの黄褐色結晶 0.52g  
(収率 83.5%) を得た。



融点 300℃以上

UV  $\lambda_{max}^{EtOH} (e)$

393nm(21,200), 374nm(32,100),

359nm(27,200), 333nm(22,400),

319nm(21,400), 305nm(17,300),

258nm(49,800), 235nm(46,600)

IR  $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$

1780, 1720, 1690, 1655, 1625

$^1H-NMR$   $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>)

12.02(b.s., 1H), 10.32(br., 1H), 6.71

(s., 1H), 6.68(m., 1H), 6.22(s., 1H),

6.11(s., 1H), 6.1~5.5(m., 3H), 3.84

(s., 3H), 3.21(t., 2H), 2.5(2H),

2.45(s., 6H), 1.56(d., 3H)

Mass  $M^+ m/z$  623

実施例 1

フレデリカマイシンA-ジエチルカルボネ  
ート 0.68g (1 mmol) に酸化銀 1.16g  
(5 mmol) と無水ジオキサン 50 ml を加え  
て、75~80℃で攪拌下、ヨウ化メチル 5 ml  
を約 10 分間かけて滴下した。滴下終了後、  
同条件下で 90 分間加熱し、冷後無機物を伊  
過して除き、伊液を減圧乾固した。残渣をア  
セトンより再結晶してフレデリカマイシンA  
-ジエチルカルボネートのメチル体 (1a)

式中、 $R_1 = -COOC_2H_5$ 、 $R_2 = -CH_3$  (化合物

1) の黄褐色結晶 0.32g (収率 56.3%)  
を得た。

融点 250℃(分解)

UV  $\lambda_{max}^{ジオキサン} nm (e)$

231(53,700), 266(54,200), 303

(25,100), 318(31,000), 329(31,500),

356(29,400), 373(23,200)

IR  $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$

1775, 1725, 1695, 1660, 1625

$^1H-NMR$   $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>)

8.77(s., 1H), 7.26(m., 1H), 7.05(s., 1H),

6.91(s., 1H), 6.17(s., 1H), 6.5~5.8

(m., 3H), 4.41(q., 4H), 4.07(s., 3H),

3.89(s., 3H), 3.32(t., 2H), 2.54(t., 2H).

1.84 (4, 3H), 1.44 (t, 6H)

Mass  $M^+ m/z$  697

#### 実施例 2

実施例 1 においてフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの代わりにフレデリカマイシン A - ジアセテートを用いる以外は実施例 1 と同様にして (1a) 式中、 $R_1 = -COCH_3$ 、 $R_2 = -CH_3$  の化合物 (化合物 2) を得た。

融 点 274~276°C (分解) 黄褐色結晶

UV  $\lambda_{\text{max}}$  ジオキサン nm (ε)

233 (54,300), 266 (56,000), 304

(25,800), 318 (33,100), 331 (34,000),

354 (29,300), 372 (23,300)

IR  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $cm^{-1}$

1780, 1720, 1690, 1655, 1620

238 (78,400), 324 (9,100), 338

(10,700)

IR  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $cm^{-1}$

1775, 1725, 1695, 1650, 1625

$^1H$ -NMR  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>)

8.84 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (s, 1H),

6.19 (s, 1H), 4.42 (q, 4H), 4.02 (s, 3H),

3.91 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 2.60 (m, 4H),

1.45 (t, 6H), 1.9~1.2 (m, 6H), 0.89

(t, 3H)

Mass  $M^+ m/z$  701

#### 実施例 4

実施例 1 で得られたフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートのメチル体 (化合物 1) 0.45 g (0.65 mmol) をジオキサン

特開昭 61- 44868 (7)

$^1H$ -NMR  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>)

8.79 (s, 1H), 7.4~6.9 (m, 3H), 6.5~5.8

(m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),

3.30 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.48 (s, 6H),

1.83 (d, 3H)

Mass  $M^+ m/z$  637

#### 実施例 3

実施例 1 においてフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートの代わりにテトラヒドロフレデリカマイシン A - ジエチルカルボネートを用いる以外は実施例 1 と同様にして (1b) 式中、 $R_1 = -COOC_2H_5$ 、 $R_2 = -CH_3$  の化合物 (化合物 3) を得た。

融 点 268~270°C 淡橙黄色結晶

UV  $\lambda_{\text{max}}$  ジオキサン nm (ε)

80 ml に溶解し、酒石酸 - 酒石酸ナトリウム緩衝液 (pH 3) 40 ml を加えて、110°C で 1.5 日間加熱処理した。冷却、反応液を水 300 ml 中に加え、4°C で一夜放置し、析出した沈殿を採取し、乾燥した。母液は少量の酢酸を含むクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。濃縮液に n - ヘキサンを加えて析出した沈殿を採取した。両操作で得た沈殿を合わせてシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行ない、1% (v/v) 酢酸 - クロロホルム混液形出分画より得た赤色結晶を酢酸 - クロロホルム - n - ヘキサン混液より再結晶して、フレデリカマイシン A のメチル体 [(1a) 式中、 $R_1 = -H$ 、 $R_2 = -CH_3$  (化合物 4)] の赤色結晶 0.26 g (収率



72.8%)を得た。

融点 230℃(分解)

UV  $\lambda_{\text{max}}$  ジオキサン nm(ε)

246(49,200), 301(29,900), 316

(31,800), 327(30,600), 356(25,000),

374(22,300), 506(9,400)

IR  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$

1750, 1720, 1640, 1610 第1図

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$  -  $\text{CD}_3\text{COOD}$ )

7.22(m, 1H), 7.10(s, 1H), 6.94(s, 1H),

6.29(s, 1H), 6.5~5.7(m, 3H), 4.09

(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.36(t, 2H),

2.55(t, 2H), 1.84(d, 3H) 第2図

Mass  $\text{M}^+/\text{z}$  553

実施例5

特開昭61-44868(8)

実施例4において化合物1の代わりに実施

例3で得られた化合物3を用いる以外は実施

例4と同様にして(1b)式中、 $\text{R}_1 = -\text{H}$ 、

$\text{R}_2 = -\text{CH}_3$ の化合物(化合物5)を得た。

融点 249~251℃

UV  $\lambda_{\text{max}}$  ジオキサン nm(ε)

244(73,800), 286(14,700), 295

(14,800), 323(9,000), 336(8,100),

506(9,300)

IR  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$

1750, 1720, 1645, 1610 第3図

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$  -  $\text{CD}_3\text{COOD}$ )

7.10(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.36(s, 1H),

4.05(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.34(t, 2H),

2.60(m, 4H), 1.9~1.2(m, 6H), 0.90

(t, 3H) 第4図

Mass  $\text{M}^+/\text{z}$  557

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は各々化合物4のIR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す図面である。

第3図及び第4図は各々化合物5のIR及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す図面である。

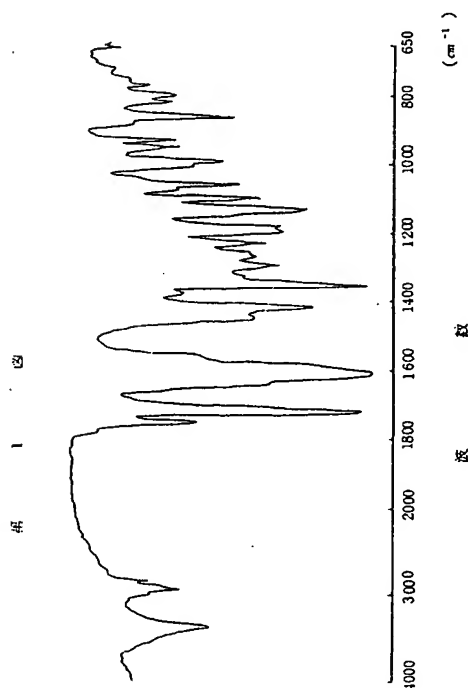
以上

出願人 エスエス製薬株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄

弁理士 小野信夫



特開昭61-44868(9)

図 2

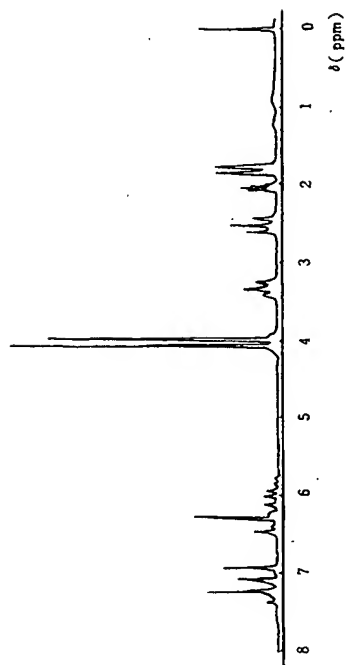


図 3

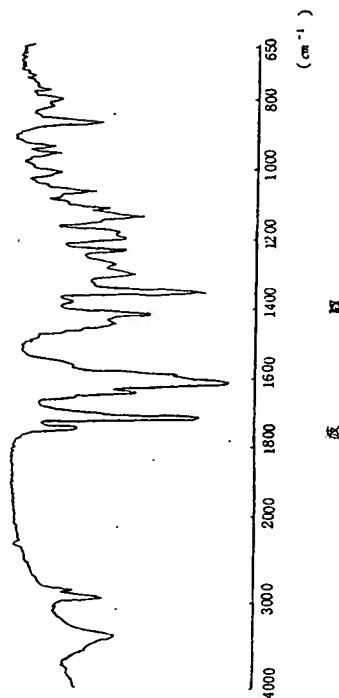
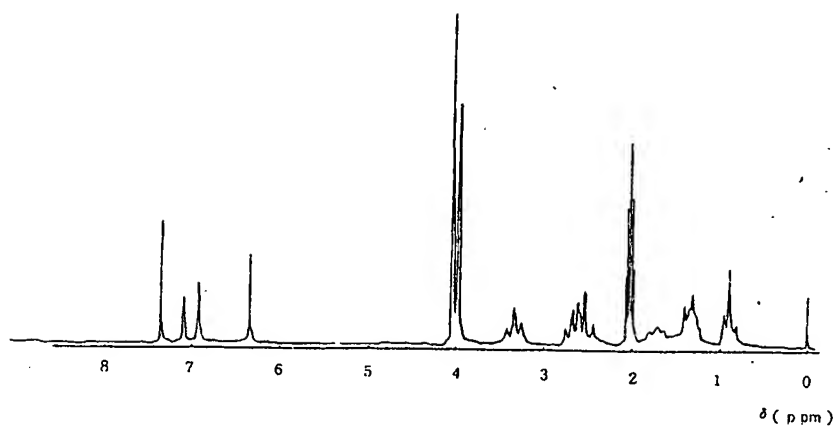


図 4



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**